

Spheric oxidic particles, process for their preparation and their use

Patent Number: ☐ EP1146072
Publication date: 2001-10-17
Inventor(s): WOLTER HERBERT (DE); GELLERMANN CARSTEN (DE)
Applicant(s): FRAUNHOFER GES ZUR BR FOERDERU (DE)
Requested Patent: ☐ DE10018405
Application Number: EP20010109140 20010412
Priority Number(s): DE20001018405 20000413
IPC Classification: C08K3/22; C01G57/00; A61K6/00
EC Classification: C08K3/22
Equivalents:
Cited patent(s): DE3421157; EP0747034; WO8600021

Abstract

Spherical oxide particles with a particle size of 5-10000 nm contain 0.1-99.9 wt.% first oxide (I) of titanium (Ti), zirconium (Zr), aluminum (Al), yttrium (Y) or silicon (Si) and other lanthanide (Ln) oxide(s) (II). An independent claim is also included for the production of these particles.

Data supplied from the esp@cenet database - I2



⑮ **BUNDESREPUBLIK
DEUTSCHLAND**



**DEUTSCHES
PATENT- UND
MARKENAMT**

⑫ **Offenlegungsschrift**
⑩ **DE 100 18 405 A 1**

⑳ Aktenzeichen: 100 18 405.7
㉔ Anmeldetag: 13. 4. 2000
㉕ Offenlegungstag: 25. 10. 2001

⑤① Int. Cl.⁷:
C 01 G 1/02
C 09 C 3/00
A 61 K 6/02
A 61 K 49/04
A 61 K 49/06
B 01 J 23/10

DE 100 18 405 A 1

⑦① Anmelder:
Fraunhofer-Gesellschaft zur Förderung der
angewandten Forschung e.V., 80636 München, DE

⑦④ Vertreter:
PFENNING MEINIG & PARTNER GbR, 80336
München

⑦② Erfinder:
Gellermann, Carsten, 97074 Würzburg, DE; Wolter,
Herbert, 97941 Taubertshausen, DE

⑤⑥ Entgegenhaltungen:
DE 196 43 781 A1
US 39 27 224
EP 07 21 976 A2

Die folgenden Angaben sind den vom Anmelder eingereichten Unterlagen entnommen

Prüfungsantrag gem. § 44 PatG ist gestellt

⑤④ Sphärische oxidische Partikel und deren Verwendung

⑤⑦ Die Erfindung betrifft sphärische oxidische Partikel mit
einer Partikelgröße von 5 bis 10000 nm, enthaltend 0,1 bis
99,9 Gew.-% einer ersten oxidischen Verbindung, ausge-
wählt aus Titan, Zirkon, Aluminium, Yttrium und Silicium
und mindestens ein weiteres Oxid der Lanthanoide.

DE 100 18 405 A 1

Beschreibung

[0001] Die Erfindung betrifft sphärische oxidische Partikel mit einer ersten oxidischen Verbindung ausgewählt aus Titan, Zirkon, Aluminium, Yttrium und Silicium sowie mindestens einem weiteren Oxid der Lanthanoide und deren Verwendung als Füllstoff im medizinischen Bereich.

[0002] Anorganische Partikel werden als Füllstoffe in sehr vielfältiger Weise zur Eigenschaftsverbesserung von Kunststoffen verwendet. Vor allem mechanische Eigenschaften wie Festigkeiten, E-Modul und Härte werden maßgeblich durch Füllstoffe verbessert. Für viele Anwendungen haben sich eine enge Partikelgrößenverteilung und eine sphärische Form der Partikel als vorteilhaft erwiesen, die für verschiedene anorganische Elemente auch schon erzielt werden konnte.

[0003] Wesentlich für die Erzielung von gewünschten Eigenschaften ist es dabei, daß die Partikel als Füllstoffe verschiedene Anwendungen gleichzeitig erfüllen können. Wichtige Kriterien, die Partikel als Füllstoffe erfüllen sollen, sind enge Größenverteilung, Agglomeratfreiheit, sphärische Form und ggf. eine Oberflächenfunktionalisierung, Röntgenopazität sowie für medizinische Anwendungen die Möglichkeit, die Partikel bzw. die mit den Partikeln versehenen Produkte, z. B. mit Kernspintomographie nachzuweisen.

[0004] Aus der DE 196 43 781 A1 sind sphärische Partikel bekannt, die SnO_2 und ein weiteres Oxid enthalten. Wesentliches Charakteristikum der Partikel nach der vorstehend erwähnten Offenlegungsschrift ist deren Oberflächenmodifizierung mit organischen Gruppen.

[0005] Die sphärischen Partikel nach der DE 196 43 781 A1 weisen zwar für viele Anwendungsfälle eine genügende Röntgenopazität auf, haben jedoch den Nachteil, daß sie bzw. die entsprechenden Produkte nur schlecht mittels Kernspintomographie nachgewiesen werden können. Dies ist insbesondere für Anwendungen im medizinischen Bereich ungünstig, da keine unbedenkliche und zerstörungsfreie Diagnostik der Komposite möglich ist.

[0006] Es ist die Aufgabe der vorliegenden Erfindung ausgehend von der DE 196 43 781 A1, sphärische Partikel vorzuschlagen, die nicht nur eine genügend hohe Röntgenopazität aufweisen, sondern die unter Erhalt der Eigenschaften der Partikel nach der DE 196 43 781 A1 mittels Kernspintomographie nachgewiesen werden können.

[0007] Die Erfindung wird durch die kennzeichnenden Merkmale des Patentanspruches 1 gelöst. Die Verwendung der erfindungsgemäßen oxidischen Partikel ist in den Ansprüchen 8 bis 10 angegeben. Die Unteransprüche zeigen vorteilhafte Weiterbildungen auf.

[0008] Erfindungsgemäß wird somit vorgeschlagen, sphärische oxidische Partikel bereitzustellen, die aus einer ersten oxidischen Verbindung, ausgewählt aus Titan, Zirkonium, Aluminium, Yttrium und Silicium und mindestens aus einem weiteren Oxid der Lanthanoide bestehen. Der große Vorteil der neuartigen sphärischen oxidischen Partikel besteht darin, daß ihre Größe beliebig einstellbar ist (5 bis 10.000 nm) und die darin enthaltenen Lanthanoide große magnetische Momente aufweisen. Die Ursache ist darin zu sehen, daß Lanthanoide durch ihre ungepaarten (f)-Elektronen relativ große magnetische Momente aufweisen. Beim Einsatz in der Kernspintomographie wirken die paramagnetischen Lanthanoide wie Relaxationsbeschleuniger, da deren große permanente magnetischen Momente die Einstellung der magnetischen Kernmomente der Umgebung ins angelegte Magnetfeld begünstigt.

[0009] In einem homogenen Magnetfeld ergibt sich daraus nach Inkorporation in biologische Systeme (menschli-

cher Körper) oder in Polymermatrices ein gleichmäßiges magnetisches Verhalten. Dies wiederum führt zu hohen Signalintensitäten und einer guten Auflösung bei der Kernspintomographie. Es hat sich gezeigt, daß dann eine besonders gute Auflösung vorliegt, wenn die erhaltenen Partikel nahezu eine einheitliche Größe aufweisen. Da die Partikel nach der Erfindung bevorzugt eine Standardabweichung von < 15% in bezug auf die Größe aufweisen, ist eine einheitliche Größe gegeben. Offensichtlich ergibt sich dadurch ein kombinatorischer Effekt.

[0010] Bei den erfindungsgemäßen sphärischen oxidischen Partikeln ist hervorzuheben, daß durch die Kombination der ausgewählten Metalloxide, insbesondere die Kombination von Oxiden der Lanthanoide mit z. B. Siliciumoxid, Partikel erhalten werden, die in bezug auf die Eigenschaften mit denen, die in der DE 196 43 781 A1 beschrieben ist, vergleichbar sind und daß gleichzeitig die darin enthaltenen Lanthanoide große magnetische Momente aufweisen, die für einen zerstörungsfreien Nachweis unter Einwirkung eines Magnetfeldes von großem Vorteil sind.

[0011] Die sphärischen Partikel können dabei auf verschiedene Art und Weise aufgebaut sein. Eine bevorzugte Ausführungsform schlägt vor, daß die Partikel einen zwiebelschalenartigen Aufbau besitzen und die erste oxidische Verbindung oder ein Oxid der Lanthanoide den Kern bildet. Beim zwiebelschaligen Aufbau ist es selbstverständlich auch möglich, daß mehrere Schalen übereinander aufgebaut werden (vgl. Fig. 1). Bei den Partikeln mit zwiebelschaligem Aufbau bildet bevorzugt das erste Oxid den Kern. Bei den ersten Oxiden ist besonders SiO_2 aufgrund seines günstigen Preises bevorzugt. Der Kern kann in einem derartigen Fall eine Größe von 20 bis 500 nm aufweisen. Auf diesen Kern wird dann eine mindestens eine Schale aufgebaut, wobei die Dicke der Schale vorzugsweise im Bereich von 10 bis 50 nm liegt. Es resultieren damit für das Kern/Schalenmodell, Partikel mit einer Gesamtgröße der Partikel von 30 bis 600 nm. Die Standardabweichung ist < 15%.

[0012] Eine zweite Möglichkeit die erfindungsgemäßen Partikel aufzubauen besteht darin, daß eine homogene Verteilung der Metalloxide, d. h. des ersten Oxids und mindestens einem weiteren Oxid der Lanthanoide vorliegt (Fig. 2).

[0013] Auch ist es möglich, Partikel aus einem oder mehreren Metalloxiden in einer Matrix aus einem oder mehreren Metalloxiden einzubetten.

[0014] Die vorstehend beschriebenen Partikel können auch mit einer Oberflächenmodifizierung versehen sein. Die Oberflächenmodifizierung kann erhalten werden durch partielle oder vollständige hydrolytische Kondensation einer oder mehrerer hydrolytisch kondensierbarer Verbindungen des Siliciums und ggf. anderer Elemente aus der Gruppe Bor, Aluminium, Phosphor, Zinn, Blei, der Übergangsmetalle, der Lanthanoiden und der Aktiniden und/oder von den vorstehend genannten Verbindungen abgeleiteten Vorkondensaten, ggf. in Anwesenheit eines Katalysator und/oder eines Lösungsmittels durch Einwirkung von Wasser oder Feuchtigkeit.

[0015] In bezug auf die Funktionalisierung der Oberfläche wird auf die DE 196 43 781 A1 verwiesen. Die darin beschriebene Oberflächenmodifizierung kann analog angewendet werden. Auf den Offenbarungsgehalt dieses Dokuments wird deshalb ausdrücklich Bezug genommen.

[0016] Die Herstellung der erfindungsgemäßen Partikel erfolgt mittels des Sol-Gel-Verfahrens. An und für sich können hierfür alle bekannten Prozesse wie z. B. der Stöber-Prozeß, Emulsions- bzw. Aerosolverfahren angewendet werden. In Bezug auf das Verfahren wird ebenfalls auf die

DE 196 43 781 A1 verwiesen.

[0017] Die erfindungsgemäßen Partikel sind besonders geeignet als Füllstoff im medizinischen Bereich der eine unbedenkliche und zerstörungsfreie Diagnostik ermöglicht. Weitere mögliche Anwendungen sind der Einsatz in optischen, elektrischen oder elektro-optischen Bauteilen, als röntgenopaker Carrier für medizinische Anwendungen, als Kontrastmittel, als Katalysator, oder als NMR- und Tracer-Reagenz. Grundsätzlich sind somit die erfindungsgemäßen Partikel in beliebigen Polymermatrizes anwendbar.

[0018] Die Erfindung wird nachfolgend anhand der Fig. 1 bis 6 und der Ausführungsbeispiele 1 bis 4 näher beschrieben.

[0019] Fig. 1 zeigt dabei den Kernschalenaufbau, wobei in dem Ausführungsbeispiel nach Fig. 1 ein SiO_2 -Kern vorhanden ist über den vier Schalen von Oxiden angeordnet sind.

[0020] Fig. 2 zeigt rein schematisch den Aufbau einer homogenen Verteilung in einem erfindungsgemäßen Partikel.

[0021] Fig. 3 gibt den Typ wider, bei dem heterogene Bereiche, d. h. Nanopartikel enthalten sind.

[0022] Fig. 4 Magnetisch Momente der Lanthanoid-Ionen M^{3+} .

[0023] Fig. 5 zeigt eine rasterelektronenmikroskopische Aufnahme von Erbiumoxid-haltigen SiO_2 -Partikeln nach Beispiel 2.

[0024] Fig. 6 zeigt die Partikelgrößenverteilung nach elektronenmikroskopischer Bildanalyse von Erbiumoxid-haltigen SiO_2 -Partikeln nach Beispiel 2.

[0025] Die Fig. 1 bis 3 zeigen schematisch stark vereinfacht den Aufbau von erfindungsgemäßen Partikeln.

[0026] Fig. 4 zeigt die magnetischen Momente der Lanthanoid-Ionen M^{3+} . Hieraus wird ersichtlich, daß durch den Einbau von derartigen oxdischen Verbindungen entsprechende magnetische Momente realisiert werden können, so daß dann im Partikel bei seiner Anwendung eine sehr leichte Identifizierung z. B. mittels NMR erfolgen kann.

[0027] Die elektronenmikroskopische Aufnahme nach Fig. 5 zeigt sehr eindrucksvoll die Gleichmäßigkeit der mit dem erfindungsgemäßen Verfahren hergestellten Partikel. Fig. 6 dokumentiert die enge Korngrößenverteilung die bei den erfindungsgemäßen Partikeln erhalten werden.

Ausführungsbeispiele

Beispiel 1

SiO_2 -Kerne mit Neodym-haltiger Beschichtung

1.1 Herstellung von sphärischen SiO_2 -Kernen

[0028] Zu 180 ml 12.1 M Ammoniak und 20 ml destilliertes Wasser in 3600 ml Ethanol werden bei 21°C 180 g Tetraethoxysilan (TEOS) gegeben und gerührt. Innerhalb von 30 min trübt die Lösung ein. Die entstehenden Partikel werden zentrifugiert und zweimal mit Alkohol gewaschen.

[0029] Mittlere Größe der Kerne: 77 ± 5 nm (TEM)

1.2 Beschichtung mit Nd-haltigen Precursoren

[0030] 1 g der unter 1.1 beschriebenen SiO_2 -Keime werden in 70 ml wasserfreiem Isopropanol dispergiert. 6,7 g einer 16%igen Lösung aus Neodymmethoxyethanol in Methoxyethanol werden bei RT mit 50 ml Isopropanol gemischt und unter Rühren zur Partikeldispersion gegeben. Nach Erhitzen unter Rückfluß werden 19 ml einer Lösung von 1% Wasser in Isopropanol hinzufiltriert und danach noch 10 h weitergerührt. Der anschließende Waschvorgang

schließt eine zweimalige Redispersierung in Isopropanol sowie die Isolierung mittels Zentrifugation ein. RFA-Untersuchungen bestätigen den Neodymgehalt: 12%, Nd_2O_3 , 88% SiO_2 . Die mittlere Größe der Partikel liegt bei 90 nm bei einer Standardabweichung von < 10% (REM).

Beispiel 2

SiO_2 -Kerne mit Erbium-haltiger Beschichtung

2.1 Herstellung von sphärischen SiO_2 -Kernen siehe Beispiel 1.1

2.2 Beschichtung mit Er-haltigen Precursoren

[0031] 1 g der unter 1.1 beschriebenen SiO_2 -Keime werden in 70 ml wasserfreiem Isopropanol dispergiert. 10,1 g einer 15%igen Lösung aus Erbiummethoxyethanol in Methoxyethanol werden bei RT mit 50 ml Isopropanol gemischt und unter Rühren zur Partikeldispersion gegeben. Nach Erhitzen unter Rückfluß werden 19 ml einer Lösung von 1% Wasser in Isopropanol hinzufiltriert und danach noch 10 h weitergerührt. Der anschließende Waschvorgang schließt eine zweimalige Redispersierung in Isopropanol sowie die Isolierung mittels Zentrifugation ein. RFA-Untersuchungen bestätigen den Erbiumgehalt 14% Er_2O_3 , 86% SiO_2 . Die mittlere Größe der Partikel liegt bei 90 nm bei einer Standardabweichung von < 10% (REM).

Beispiel 3

SiO_2 -Kerne mit Neodym-haltiger Beschichtung

3.1 Herstellung von sphärischen SiO_2 -Kernen siehe Beispiel 1.1

3.2 Beschichtung mit Nd-haltigen Precursoren

[0032] 1 g der unter 1.1 beschriebenen SiO_2 -Keime werden in 70 ml wasserfreiem Isopropanol dispergiert. Der pH-Wert wird unter Verwendung von 0.1 n HCl-Lösung auf einen Wert von 9 eingestellt. 2,9 g einer 16%igen Lösung aus Neodymmethoxyethanol in Methoxyethanol und 2,1 g Tetraethoxysilan werden bei RT mit 100 ml Isopropanol gemischt, unter Rühren zur Partikeldispersion gegeben und danach noch 10 h weitergerührt. Der anschließende Waschvorgang schließt eine zweimalige Redispersierung in Isopropanol sowie die Isolierung mittels Zentrifugation ein. RFA-Untersuchungen bestätigen den Neodymgehalt: 8%, Nd_2O_3 , 92% SiO_2 . Die mittlere Größe der Partikel liegt bei 85 nm bei einer Standardabweichung von < 10% (REM).

Beispiel 4

Oberflächenmodifizierung

[0033] Zu 50 ml der in Beispiel 3.2 erhaltenen Partikeldispersion werden bei RT 500 mg Methacryloxypropyltrimethoxysilan hinzugegeben und 24 h weitergerührt. Mittels Zentrifugation werden die Partikel isoliert und zweimal mit Isopropanol über Redispersions/Zentrifugation-Zyklen gewaschen. Die Trocknung erfolgte über 7 h bei 100°C im Ölpumpenvakuum. Die Modifizierung wurde mittels der diffusen Reflexion-Infrarot-Fourier-Transformation-Spektroskopie (DRIFTS) anhand einer für C=O- und C=C-Doppelbindungen spezifischen Schwingung bei 1720 und 1636 cm^{-1} nachgewiesen. Die mittlere Partikelgröße liegt bei 85 nm bei einer Standardabweichung von < 10% (REM).

[0034] Die Röntgenopazitäten der in den Beispielen 1 bis 4 beschriebenen Lanthanoid- bzw. Lanthan-haltigen Partikel sind mehr als dreimal so hoch wie die von reinen SiO₂-Partikeln.

Patentansprüche

1. Sphärische oxidische Partikel mit einer Partikelgröße von 5 bis 10000 nm enthaltend 0,1 bis 99,9 Gew.-% einer ersten oxidischen Verbindung, ausgewählt aus Titan, Zirkon, Aluminium, Yttrium und Silicium und mindestens ein weiteres Oxid der Lanthanoide. 10
2. Sphärische Partikel nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die Partikel einen zwiebelschalartigen Aufbau besitzen und die erste oxidische Verbindung oder ein Oxid der Lanthanoide den Kern bildet. 15
3. Sphärische Partikel nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß eine homogene Verteilung der Metalloxide vorliegt. 20
4. Sphärische Partikel nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß Partikel aus einem oder mehreren Metalloxiden in einer Matrix aus einem oder mehreren Metalloxiden eingebettet sind.
5. Sphärische Partikel nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, daß sie eine Oberflächenmodifizierung aufweisen, die erhalten worden ist durch partielle oder vollständige hydrolytische Kondensation einer oder mehrerer hydrolytisch kondensierbarer Verbindungen des Siliciums und gegebenenfalls anderer Elemente aus der Gruppe Bor, Aluminium, Phosphor, Zinn, Blei, der Übergangsmetalle, der Lanthanoiden und der Aktiniden und/oder von den vorstehend genannten Verbindungen abgeleiteten Vor- 25
kondensaten, gegebenenfalls in Anwesenheit eines Katalysators und/oder eines Lösungsmittels durch Einwirkung von Wasser oder Feuchtigkeit. 30
35
6. Sphärische Partikel nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, daß sie 5 bis 50 Gew.-% der ersten oxidischen Verbindung und 50 bis 95 Gew.-% von Oxiden der Lanthanoide enthalten. 40
7. Sphärische Partikel nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, daß sie eine Partikelgröße von 20 bis 500 nm aufweisen.
8. Sphärische Partikel nach Anspruch 7, dadurch gekennzeichnet, daß die Standardabweichung < 15% ist. 45
9. Sphärische Partikel nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 8, dadurch gekennzeichnet, daß das erste Oxid ein Siliciumoxid ist.
10. Verwendung der sphärisch oxidischen Partikel nach einem der Ansprüche 1 bis 9 als Füllstoff im medizinischen Bereich, z. B. als röntgenopaker dentaler Füllstoff. 50
11. Verwendung der sphärischen Partikel nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 9, als röntgenopaker Carrier für medizinische Anwendungen, als Kontrastmittel, als Katalysator, als NMR- und Tracer Reagenz und für den Einsatz in optischen, elektrischen oder elektro-optischen Bauteilen. 55

Hierzu 6 Seite(n) Zeichnungen

60

65

Fig. 1

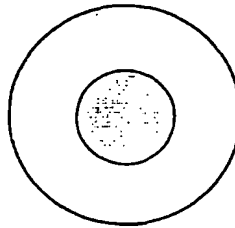


Fig. 2

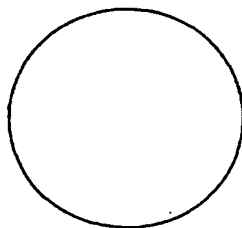


Fig. 3

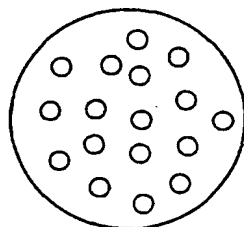
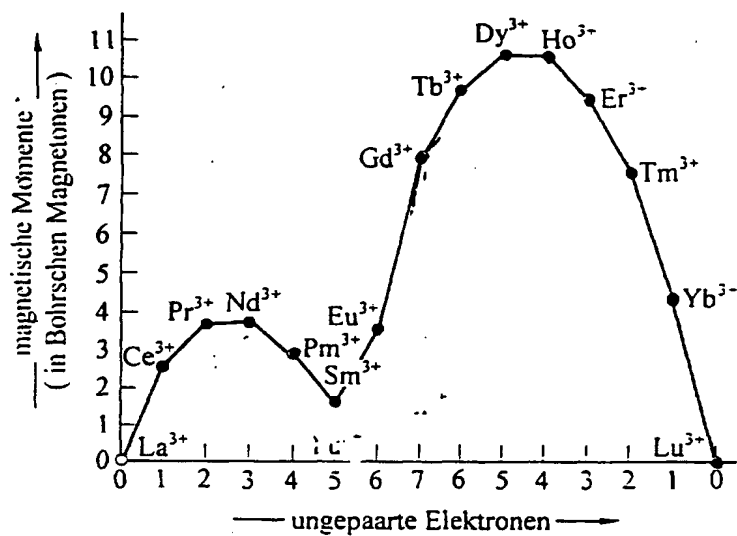


Fig. : 4



Magnetische Momente der Lanthanoid-Ionen M^{3+} .

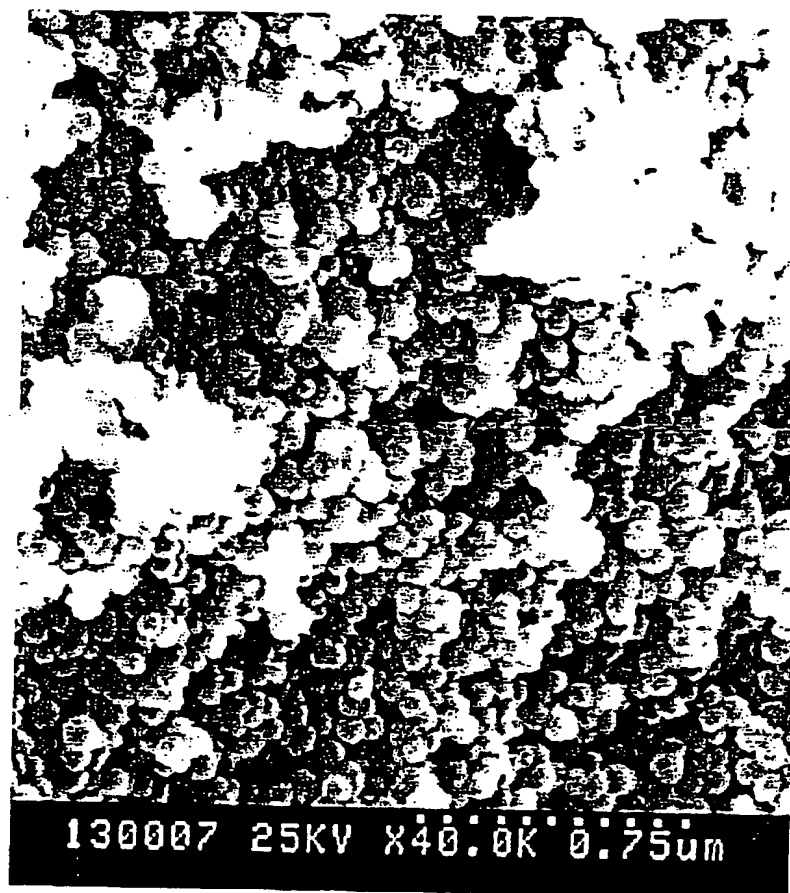


Fig. 5: Elektronenmikroskopische (REM) Aufnahme von Erbium-oxid-haltigen SiO₂-Partikeln (s. Beispiel 2).

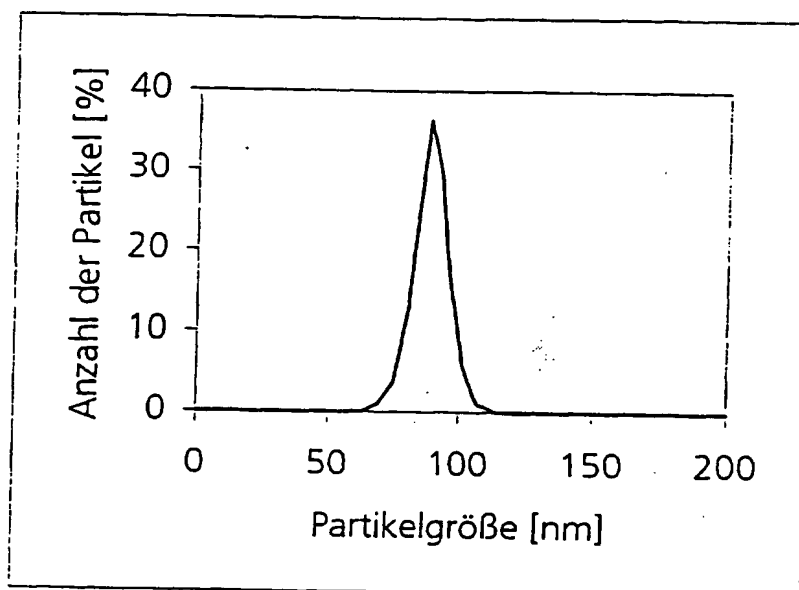


Fig. 6: Partikelgrößenverteilung nach elektronenmikroskopischer Bildanalyse von Erbiumoxid-haltigen SiO_2 -Partikeln (s. Beispiel 2)